

No English title available.Patent Number: FR2685331

Publication date: 1993-06-25

Inventor(s): JEAN-LOUIS IMBACH;; GILLES GOSSELIN

Applicant(s): CENTRE NAT RECH SCIENT (FR)

Requested Patent: WO9312132

Application Number: FR19910015422 19911212

Priority Number(s): FR19910015422 19911212

IPC Classification: A61K31/675; C07F9/6558

EC Classification: C07H21/04

Equivalents:

Abstract

2',3'-dideoxy-uridine (ddU) derivates having formula (I), wherein R', is 5'-ddU, 3'-dT or 5'-dT; R'2 is a cation, the methyl radical, the -CH₂O-CO-C(CH₃)₃ radical, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂S-CO-C(CH₃)₃, -CH₂CH₂S-SCH₂CH₂OH, (a), (b), where the formulae of units -O-ddU, -O-3'-dT and -O-5'-dT are respectively as follows: (c), (d), (e); and therapeutical uses thereof.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 : C07H 21/00, A61K 31/70		A1	(11) Numéro de publication internationale : WO 93/12132 (43) Date de publication internationale : 24 juin 1993 (24.06.93)
(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR92/01174	(74) Mandataire : WARCOIN, Jacques; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		
(22) Date de dépôt international : 11 décembre 1992 (11.12.92)	(81) Etats désignés : CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		
(30) Données relatives à la priorité : 91/15422 12 décembre 1991 (12.12.91) FR	(Publiée Avec rapport de recherche internationale.		
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 15, quai Anatole-France, F-75007 Paris (FR).			
(72) Inventeurs ; et			
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : IMBACH, Jean-Louis [FR/FR]; 1108, rue de la Sorbes, F-34080 Montpellier (FR). GOSSELIN, Gilles [FR/FR]; Résidence Barque-des-Arceaux, Bâtiment FE 1, 83, rue Calvin, F-34080 Montpellier (FR).			
(54) Title: PHOSPHOTRIESTERS OF 2',3'-DIDEOXY-URIDINE, METHOD FOR PREPARING SAME, AND THERAPEUTICAL USES THEREOF			
(54) Titre: PHOSPHOTRIESTERS DE LA ddU, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE			
(57) Abstract.			
2',3'-dideoxy-uridine (ddU) derivatives having formula (I), wherein R' ₁ is 5'-ddU, 3'-dT or 5'-dT; R' ₂ is a cation, the methyl radical, the -CH ₂ O-CO-C(CH ₃) ₃ radical, -CH ₂ CH ₂ OCH ₃ , -CH ₂ CH ₂ CN, -CH ₂ CH ₂ S-CO-C(CH ₃) ₃ , -CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ OH, (a), (b), where the formulae of units -O-ddU, -O-3'-dT and -O-5'-dT are respectively as follows: (c), (d), (e); and therapeutical uses thereof.			
(57) Abrégé			
Dérivés de la ddU répondant à la formule (I) dans laquelle R' ₁ est la 5'-ddU, la 3'-dT ou la 5'-dT, R' ₂ est un cation, le radical méthyle, le radical -CH ₂ O-CO-C(CH ₃) ₃ , -CH ₂ CH ₂ OCH ₃ , -CH ₂ CH ₂ CN, -CH ₂ CH ₂ S-CO-C(CH ₃) ₃ , -CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ OH, (a), (b), les formules des motifs -O-ddU, -O-3'-dT et -O-5'-dT étant les suivantes respectivement: (c), (d), (e). Application en thérapeutique.			

(57) Abstract.

2',3'-dideoxy-uridine (ddU) derivatives having formula (I), wherein R' is 5'-ddU, 3'-dT or 5'-dT; R'₂ is a cation, the methyl radical, the -CH₂O-CO-C(CH₃)₃ radical, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂S-CO-C(CH₃)₃, -CH₂CH₂S-SCH₂CH₂OH, (a), (b), where the formulae of units -O-ddU, -O-3'-dT and -O-5'-dT are respectively as follows: (c), (d), (e); and therapeutical uses thereof.

(57) Abrégé

Dérivés de la ddU répondant à la formule (I) dans laquelle R₁ est la 5'-ddU, la 3'-dT ou la 5'-dT, R₂' est un cation, le radical méthyle, le radical -CH₂O-CO-C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂S-CO-C(CH₃)₃, -CH₂CH₂S-SCH₂CH₂OH, (a), (b), les formules des motifs -O-ddU, -O-3'-dT et -O-5'-dT étant les suivantes respectivement: (c), (d), (e). Application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TC	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

PHOSPHOTRIESTERS DE LA ddU, LEUR PREPARATION
ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

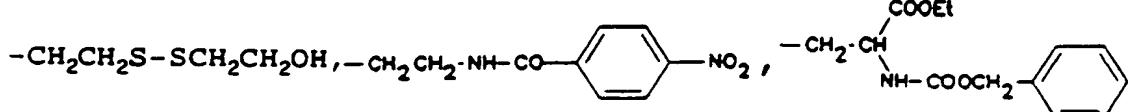
La présente invention a pour objet des phosphotriesters de la ddU, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 La ddU est la 2',3'-didésoxy-uridine dont la formule est donnée en annexe 1.

Les composés de l'invention répondent à la formule (I) donnée en annexe 1 dans laquelle

R₁' est la 5'-ddU, la 3'-dT ou la 5'-dT,

10 R₂' est un cation, le radical méthyle, le radical -CH₂O-CO-C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂S-CO-C(CH₃)₃,



15 La 2'-désoxythymidine (dT) se lie par la liaison 3'ou 5' : les formules sont données en annexe 1.

La préparation des composés est indiquée ci-après et dans l'annexe 2.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur 20 plaques de silice Merck 60F 254 (art. 5554). Les chromatographies sur colonne de gel de silice ont été effectuées avec de la silice Merck 60 H (art. 7736) ou avec de la silice silanisée RP2 Merck (art. 7719).

Les analyses CLHP ont été effectuées sur colonne Waters 25 Radial-Pak (diam.: 8 mm, 1 : 100 mm) C₁₈ de granulométrie sphérique de 10 µm. Cette colonne est protégée par une précolonne Guard-Pak. Le système CLHP est composé d'un injecteur U₆K, de deux pompes M-6000 A, d'un programmateur M-720 (Waters), d'un détecteur UV multicanal Pye Unicam PU 4021 et 30 d'un centre de contrôle vidéo PU 4850 (Philipps). L'élution a été réalisée avec une solution d'acétonitrile dans un tampon d'acétate d'ammonium 0,1 M (pH 5,9) à un débit de 2 ml par minute (TR : temps de rétention).

Les purifications CLHP ont été effectuées sur colonne 35 SFCC Nucléosil (diam.: 19 mm, 1 : 150 mm) de granulométrie sphérique de 10 µm. Le système CLHP est composé d'un injecteur U₆K, de deux pompes M-510 EF, d'un programmateur M-720,

d'un détecteur UV M-481 et d'un enregistreur Data Module 746 (Waters). L'élution est réalisée avec une solution d'acétonitrile dans l'eau à un débit de 6,25 ml par minute.

Avant analyse, purification CLHP ou lyophilisation, les 5 solutions ont été filtrées sur filtre Millex HV-4 (Millipore).

Les spectres UV ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UVIKON 810.

Les spectres de masse ont été pris sur un appareil JEOL 10 JMS DX 300 par la méthode d'ionisation FAB dans une matrice de glycérol (G), glycérol/thioglycérol (GT) ou d'alcool 3-nitrobenzylique (NBA).

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Varian EM 360 ou sur appareil Brüker AC 250.

15 Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS).

La multiplicité et l'allure des signaux observés par RMN sont indiquées par une (ou plusieurs) lettre(s) : s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), l (large).

20 Les spectres RMN du phosphore ont été enregistrés sur un appareil Brüker WP 200 SY avec découplage du proton.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal de H_3PO_4 pris comme référence externe.

25

5'-O-Diméthylthexylsilyl 2'-didésoxythymidine 2.

La 2'-désoxythymidine 1 (1,09 g, 4,50 mmol.) en solution dans 32 ml de pyridine est mise en réaction avec 1,10 ml (5,50 mmol.) de chlorure de diméthylthexylsilyle durant 48 h.

30 L'acide libéré est neutralisé par addition d'une solution de bicarbonate de triéthylammonium et le produit est extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est concentrée sous pression réduite et chromatographiée sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-4%) dans CH_2Cl_2) pour donner 35 1,39 g (80%) de 2.

2 UV (EtOH) : λ max 266 nm (ϵ 10600)

λ min 233 nm (ϵ 1700)

SM (FAB positif, GT) : 385 ($2M+H$) $^+$, 127 (TH_2) $^+$,

3

RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 0,11 (s, 6H, (CH₃)₂Si) ; 0,82-0,87
 (m, 12H, H(CH₃)₂C(CH₃)₂Si) ; 1,59 (quintuplet, 1H,
 H(CH₃)₂C(CH₃)₂Si, J = 6,8 Hz) ; 1,78 (s, 3H, CH₃) ; 2,06
 (m, 2H, H-2', 2'') ; 3,73 (m, 2H, H-5', 5'') ; 3,79 (m,
 1H, H-4') ; 4,18 (m, 1H, H3') ; 5,28 (d, 1H, OH, J = 3,3
 Hz) ; 6,15 (t, 1H, H-1', J = 6,9 Hz) ; 7,43 (s, 1H,
 H-6) ; 7,73 (sI, 1H, NHCO) ppm.

10 3'-O-(4-Méthoxytrityl) 5'-O-diméthylthexysilyl 2'-désoxy-thymidine 3.

A une solution de 1,33 g (3,45 mmol.) de 2 dans 11 ml de pyridine sont ajoutés 2,14 g (6,93 mmol.) de chlorure de 4-méthoxytrityle. Après 40 heures, le mélange réactionnel est dilué avec du CH_2Cl_2 et lavé avec une solution aqueuse de NaHCO_3 puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , concentrée et purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-5%) dans CH_2Cl_2) pour conduire à 2,19 g (96%) de 3 suffisamment pur pour la suite de la synthèse.

3 UV (EtOH) : λ_{max} 266 nm (ϵ 13700)
 λ_{min} 249 nm (ϵ 10400)
 λ_{max} 231 nm (ϵ 19300)
25 λ_{min} 227 nm (ϵ 19000)

SM(FAB positif, NBA) : 657 ($M+H$)⁺, 273 (MTr)⁺
 RMN¹H (DMSO- d_6) : δ = -0,07 et -0,04 (s et s) ; 3H et 3H,
 $2CH_3Si$) ; 0,65-0,73 (m, 12H, $H(CH_3)_2C(CH_3)_2CSi$) ; 1,35-1,60
 (m, 3H, H-2', 2'', $H(CH_3)_2C(CH_3)_2Si$) ; 1,70 (s, 3H, CH_3) ; ≈
 3,40 (H-5' partiellement masqué par l'eau) ; 3,55 (d, 1H,
 H-5'', J = 13,5 Hz) ; 3,73 (s, 3H, CH_3OTr) ; 3,97 (s, 1H,
 H-4') ; 4,17 (d, 1H, H-3', J = 4 Hz) ; 6,14 (dd, 1H,
 H-1', J = 6,1 et 8,4 Hz) ; 6,89-7,45 (m, 15H, Tr, H-6),
 11,3 (s, NHCO) ppm.

35
3'-O-(4-Méthoxytrityl) 2'-désoxythymidine 4
La désilylation de 2,06 g (3,14 mmol.) de 3 est réalisée à l'aide de 5,70 ml d'une solution 1,1 M de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF en 6 h. Le solvant est évaporé et

le brut obtenu purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-8%) dans CH₂Cl₂) pour conduire à 1,47 g (91%) de 4.

5 4 UV (EtOH) : λ max 265 nm (ε 12100)
 λ min 250 nm (ε 10500)
 λ inflex 228 nm (ε 18500)

SM (FAB positif, NBA) : 515 (M+H)⁺, 273 (MTr)⁺

RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,50 (dd, 1H, H-2', J = 5,5 et 13,4
 10 Hz) ; 1,62-1,79 (m, 1H, H-2") ; 1,70 (s, 3H, CH₃) ; 3,15
 (m, 1H, H5') ; 3,36 (m, 1H, H-5'') ; 3,74 (s, 3H,
 CH₃OTr) ; 3,76 (m, 1H, H-4') ; 4,25 (d, 1H, H-3', J = 5,3
 Hz) ; 4,95 (t, 1H, OH, J = 5,0 Hz) ; 6,18 (dd, 1H, H-1',
 J = 5,4 et 9,3 Hz) ; 6,90-7,44 (m, 14H, Tr) ; 7,60 (s,
 15 1H, H-6) ; 11,3 (s1, 1H, NHCO) ppm.

O-(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl)-hydrogénophosphonate **5**.

Une solution 2 M d'acide phosphoreux (70,5 ml, 141 mmol.)
 20 dans la pyridine anhydre est ajoutée à 3,00 g de 2',3'-didé-
 soxyuridine 6 (14,1 mmol.) et est traité avec 9,6 ml de
 chlorure de pivaloyle (77,9 mmol.). Après 3 heures de réac-
 tion, une solution aqueuse 1 M de bicarbonate de triéthyl-
 ammonium est ajoutée jusqu'à neutralisation et le solvant est
 25 évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est chromato-
 graphiée sur colonne de gel de silice (éluent MeOH (0-35%)
 dans CH₂Cl₂) pour conduire à 5. Le produit est repris dans du
 méthanol et est filtré sur filtre Millipore. L'évaporation du
 solvant donne 4,17 g (78%) de 5 (forme triéthylammonium)
 30 suffisamment pur pour la suite de la synthèse. Un échantillon
 de plus grande pureté est obtenu après une purification
 supplémentaire par chromatographie sur couche mince de gel de
 silice utilisant un mélange d'isopropanol, ammoniaque, eau
 (8:1:1:) comme éluant. Le produit sous forme ammonium est
 35 extrait de la silice avec du méthanol, le solvant est chassé
 par évaporation et le résidu est repris à l'eau, filtré sur
 filtre Millipore et lyophilisé.

5 CLHP: TR = 172s (99,9%) (3% CH₃CN/ACONH₄ 0,1 M).

UV (H_2O) : λ max 262 nm (ϵ 9940)
 λ min 230 nm (ϵ 2080)

SM (FAB négatif, GT) : 275 (M)⁻

RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,78-2,05 (m, 3H, H-2',3',3'') ;
 5 2,18-2,45 (m, 1H, H-2'') ; 3,65-3,95 (m, 2H, H-5',5'') ;
 4,11 (m, 1H, H-4') ; 5,55 (d, 1H, H-5, J = 8,1 Hz) ; 5,95
 (dd, 1H, H-1', J = 6,8 et 3,8 Hz), 6,63 (d, 1H, HP, J =
 592 Hz) ; 7,87 (d, 1H, H-6, J = 8,1 Hz) ppm
 RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = 1,596 ppm.

10

O-(5'-O-(4-Méthoxytrityl) 2'-désoxythymidin-3'yl) hydrogénophosphonate 7.

Une solution de 5,65 g (83,0 mmol.) d'imidazole dans 70 ml
 15 d'acetonitrile est traitée à 0°C par 2,22 ml (25,4 mmol.) de trichlorure de phosphore et 13,0 ml (92,2 mmol.) de triéthylamine durant 30'. Ce mélange est additionné à 4,36 g (8,47 mmol.) de 5'-O-(4-méthoxytrityl) 2'-désoxythymidine 8 dans 70 ml d'acetonitrile. La phosphorylation est laissée 3 h et 2 ml
 20 d'eau sont ajoutés. La solution est concentrée sous pression réduite, reprise avec une solution aqueuse de bicarbonate de triéthylammonium et extraite avec du CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et évaporée. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-20%)
 25 dans CH₂Cl₂) pour donner 4,2 g (86%) du nucléotide 7 sous forme acide.

7 UV (EtOH 95) : λ max 265 nm (ϵ 12000)
 λ min 249 nm (ϵ 9200)

30 λ inflex 229 nm (ϵ 19300)

SM (FAB négatif, GT) : 576 (M)⁻

RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,38 (s, 3H, CH₃), 2,33 (m, 1H, H-2') ; 2,72 (m, 1H, H-2'') ; 3,16 (dd, 1H, H-5', J = 2,5 et 10,3 Hz) ; 3,27 (dd, 1H, H-5'', J = 3,8 et 10,2 Hz) ;
 35 3,73 (s, 3H, CH₃OTr) ; 4,07 (m, 1H, H-4') ; 4,76 (m, 1H, H-3') ; 6,19 (t, 1H, H-1', J = 6,9 Hz) ; 6,60 (d, 1H, HP, J = 590 Hz) ; 6,85-7,47 (m, 14H, Tr) ; 11,4 (sI, 1H, NHCO) ppm
 RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -0,315 ppm.

O-(3'-O-(4-Méthoxytrityl) 2'-désoxythymidin-5'-yl) hydrogénophosphonate 9.

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit lors
 5 de la synthèse de 7. Ainsi, 1,40 g (2,72 mmol.) de
 3'-O-(4-méthoxytrityl) 2-désoxythymidine 4 conduit à 1,28 g
 (69%) du nucléotide 9 sous forme de triéthylammonium après
 évaporation en présence de triéthylamine.

10 9 UV (EtOH) : λ max 264 nm (ϵ 11700)
 λ min 250 nm (ϵ 10700)
 λ inflex 228 nm (ϵ 18300)
 SM (FAB négatif, GT) : 576 (M)⁻, 125 (T)⁻
 RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,12 (t, 9H, (CH₃CH₂)₃N, J = 7,3
 15 Hz) ; 1,55 (dd, 1H, H-2', J = 5,2 et 13,1 Hz) ; 1,73 (s
 et m, 4H, CH₃ et H-2'') ; 2,92 (q, 6H, (CH₃CH₂)₃N, J = 7,2
 Hz) ; 3,36 (m, 1H, H-5') ; 3,59 (m, 1H, H-5'') ; 3,73 (s,
 3H, CH₃O) ; 3,81 (m, 1H, H-4') ; 4,20 (d, 1H, H-3', J =
 4,7 Hz) ; 6,23 (dd, 1H, H-1', J = 5,4 et 8,7 Hz) ; 6,55
 20 (d, 1H, HP, J = 643 Hz) ; 6,90-7,60 (m, 14H, Tr) ; 8,22
 (s, 1H, H-6) ; 11,2 (sl, 1H, NHCO) ppm
 RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -0,812 ppm.

25 O,O-bis(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) phosphate 10. (Composé 1)
 Une solution de 2,98 g d'hydrogénophosphonate 5 (7,90 mmol.,
 forme triéthylammonium) et de 1,51 g (7,12 mmol.) 2',3'-didé-
 soxyuridine 6 dans 55 ml de pyridine est traitée par 2,4 ml
 (19,5 mmol.) de chlorure de pivaloyle pendant 2 h. Le dinu-
 30 cléoside hydrogénophosphonate intermédiaire est alors oxydé à
 l'aide de 45 ml d'une solution d'iode 2 M dans le mélange
 pyridine, eau, tétrahydrofurane (8:40:2). Le solvant est
 partiellement évaporé avant que le milieu réactionnel ne soit
 dilué avec du dichlorométhane et extrait avec une solution
 35 aqueuse de bicarbonate de triéthylammonium. La phase aqueuse
 est évaporée et le résidu obtenu est chromatographié sur
 colonne de gel de silice (éluant, MeOH (0-40%) dans CH₂Cl₂).
 Les fractions appropriées sont évaporées, reprises avec du
 méthanol et filtrées sur filtre Millipore. Une dernière

évaporation du solvant en présence de triéthylamine donne 3,2 g (77%) du dinucléoside 10. Un échantillon analytique est obtenu après purification par CLHP semi-préparative (colonne nucléosil C₁₈, éluant 2% CH₃CN dans H₂O), filtration sur filtre Millipore et lyophilisation dans l'eau.

- 10 CLHP : TR 776 s (99,5%) (3% CH₃CN/AcONH₄ 0,1 M)
- UV (H₂O) : λ max 262 nm (ε 17900)
λ min 231 nm (ε 1630)
- 10 SM (FAB négatif, GT) : 485 M⁻, 373 (MH-B)⁻
- RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,80-2,05 (m, 6H, H-2',3',3'') ; 2,17-2,32 (m, 2H, H-2'') ; 3,77 et 3,83 (m et m, 2H et 2H, H-5',5'') ; 4,11 (m, 2H, H-4') ; 5,53 (d, 2H, H-5, J = 8,0 Hz) ; 5,95 (dd, 2H, H-1', J = 6,6 et 3,6 Hz) ; 7,95 (d, 2H, H-6, J = 8,0 Hz) ppm
- 15 RMN³¹P (DMSO-d₆, D₂O) : δ = -0,732 ppm.

- 20 O-(5'-O-(4-Méthoxytrityl) 2'-désoxythymidin-3'-yl)
- 20 O-(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) phosphate 11.
- Une solution d'hydrogénophosphonate (2,06 g, 3,57 mmol.) 7 et de 2',3'-didésoxyuridine 6 (630 mg, 2,97 mmol.) dans 60 ml de pyridine anhydre est traitée avec 915 µl (7,43 mmol.) de chlorure de pivaloyle durant 3 h. Le milieu réactionnel est alors dilué avec du CH₂Cl₂, lavé avec une solution aqueuse de NaHCO₃ puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée. Le résidu est repris avec 76 ml d'une solution d'iode à 2% dans le mélange pyridine, eau (98:2). Après 30', une solution aqueuse de bicarbonate de triéthylammonium est ajoutée et l'iode en excès est réduite par addition de thiosulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-30%) dans CH₂Cl₂). Les fractions appropriées sont rassemblées, évaporées, et le produit obtenu est dissous dans du MeOH pour être passé sur filtre Millipore. Le filtrat est évaporé pour conduire à 1,69 g (72%) de 11 suffisamment pur pour la suite de la synthèse.

11 RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,34 (s, 3H, CH₃ dT) ; 1,67-1,98 (m,

3H, H-2', 3', 3'' ddU) ; 2,11-2,55 (m, 3H, H-2'' ddU, H-2', 2'' dT) ; 3,12 (d1, 1H, H-5' dT, J = 8 Hz) ; 3,26 (dd, 1H, H-5'' dT, J = 4 et 10 Hz) ; 3,60-3,90 (m, 2H, H-5'5'' ddU) ; 3,73 (s, 3H, CH₃OTr) ; 4,04 (m, 1H, H-4' ddU) ; 4,11 (m, 1H, H-4' dT) ; 4,71 (m, 1H, H-3' dT) ; 5,48 (d, 1H, H-5 ddU, J = 8,1 Hz) ; 5,89 (dd, 1H, H-1' ddU, J = 3,8 et 6,6 Hz) ; 6,22 (dd, 1H, H-1' dT, J = 6,0 et 8,2 Hz) ; 6,83-7,45 (m, 14H, MTr), 7,49 (s, 1H, H-6 dT) ; 7,88 (d, 1H, H-6 ddU, J = 8,1 Hz) ; 11,1 (s1, 10 2NHCO) ppm
 RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = 1,836 ppm.

O-(3'-O-(4-Méthoxytrityl) 2'-désoxythymidin-5'-yl)
 15 O-(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) phosphate 12.
 Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire décrit lors de la synthèse de 11. Ainsi, 1,18 g (1,74 mmol.) d'hydrogénophosphonate 9 et 307 mg (1,45 mmol.) de 2',3'-didésoxyuridine 6 conduisent à 941 mg (73%) de diester 12 sous forme de 20 triéthylammonium après évaporation en présence de triéthylamine.

12 UV (EtOH) : λ max 264 nm (ε 18700)
 λ min 245 nm (ε 13500)
 25 λ inflex 230 nm (ε 17500)
 SM (FAB négatif, GT) : 787 (M)⁻, 111(U)⁻
 RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,08 (t, 9H, (CH₃CH₂)₃N, J = 7,3 Hz) ; 1,39-1,54 (m, 1H, H-2' dT) ; 1,62-2,00 (m, 4H, H-2'' dT, H-2', 3', 3'' ddU) ; 1,75 (s, 3H, CH₃ dT) ; 2,11-2,30 (m, 1H, H-2' ddU) ; 2,82 (q, 6H, (CH₃CH₂)₃N, J = 7,3 Hz) ; 3,40 (m, 1H, H-5'' dT), 3,45-3,82 (m, 3H, H-5'' dT, H-5'; 5'' ddU) ; 3,73 (s, 3H, CH₃O) ; 3,84 (m, 1H, H-4' dT) ; 3,97 (m, 1H, H-4' ddU) ; 4,22 (d, 1H, H-3' dT, J = 5,1 Hz) ; 5,50 (d, 1H, H-5 ddU, J = 8,1 Hz) ; 5,90 (dd, 1H, H-1' ddU, H = 4,1 et 6,6 Hz) ; 6,24 (dd, 1H, H-1' dT, J = 5,4 et 9,4 Hz) ; 6,85-7,47 (m, 14H, Tr) ; 7,75 (s, 1H, H-6 dT) ; 7,84 (d, 1H, H-6 ddU, J = 8,0 Hz), 11,2 (s1, 2H, 2NHCO) ppm
 RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = 0,810 ppm.

O,O'-bis(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-méthyl phosphate

13. (Composé 2)

Le diester 10 (245 mg, 0,417 mmol.) en solution dans 12,5 ml de pyridine est traité avec 85 µl (2,09 mmol.) de MeOH et avec 309 mg (1,04 mmol.) de 1-(2-mésitylène sulfonyl) 3-nitro 1,2,4 triazole. Après 2 h de réaction, une solution aqueuse de bicarbonate de triéthylammonium est ajoutée et le solvant est évaporé sous pression réduite. La purification est réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-7%) dans CH₂Cl₂) puis par CLHP semi-préparative (colonne nucléosil C₁₈, éluant : CH₃CN (18%) dans l'eau) pour conduire à 28 mg (13%) de triester 13 après filtration sur filtre Millipore et lyophilisation dans l'eau.

15

13 CLHP : TR = 308s (98,4%) (15% CH₃CN/AcONH₄ 0,1 M)

UV (H₂O) : λ max 261 nm (ε 18300)

λ min 231 nm (ε 4600)

SM (FAB positif, GT) : 501 (M+H)⁺, 389 (M-B)⁺, 113 (BH₂)⁺ ;

20

(FAB négatif, GT), 499 (M-H)⁻

RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,65-2,12 (m, 6H, 2H-2',3',3'') ;

2,22-2,39 (m, 2H, 2H-2') ; 3,678 et 3,684 (d et d, 3H,

CH₃OP, J = 11,2 et 11,2 Hz) ; 3,95-4,25 (m, 6H,

2H-4',5',5'') ; 5,59 (d, 2H, 2H-5, J = 8,1 Hz) ; 6,00 (m,

25

2H, 2H-1') ; 7,648 et 7,655 (d et d, 1H et 1H, 2H-6, J =

8,1 et 8,1 Hz) ; 11,3 (s1, 2H, 2NHCO) ppm

RMN³¹P : δ = 0,571 ppm.

30

O,O'-bis (2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(2-méthoxyéthyl) phosphate 14 (Composé 4)

Un mode opératoire identique à celui décrit pour la synthèse de 13 a été employé pour obtenir 14. La réaction de 10 (300 mg, 0,511 mmol.) avec 200 µl (2,6 mmol.) de méthoxyéthanol donne 171 mg (62%) de 14 après lyophilisation dans l'eau. La purification a été réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : EtOH (0-10%) dans CH₂Cl₂) puis sur colonne de silice silanisée RP2 (éluant : EtOH (0-25%) dans l'eau).

10

14 CLHP : TR = 600 s (100%) (15% CH₃CN/AcONH₄ 0,1M)

UV (H_2O) : λ_{max} 261 (ϵ 18600)

λ_{min} 230 (ϵ 4400)

SM (FAB négatif, GT) : 543 ($M-H^-$), 485 ($M-CH_3OCH_2CH_2$)⁻

5 RMN¹H (DMSO-*d*₆) : δ = 1,71-1,87 (m, 2H, 2H-3'); 1,87-2,09
 (m, 4H, 2H-2',3''); 1,99 (m, 2H, 2H-2''); 3,25 (s, 3H,
 CH₃O); 3,50 (m, 2H, CH₃OCH₂); 4,02-4,25 (m, 8H, CH₂CH₂OP,
 2H-4',5',5''); 5,58 (d, 2H, H-5, J = 8,1 Hz); 5,99 (dd,
 2H, 2H-1', J = 4,1 et 7,0 Hz); 7,65 (d, 2H, 2H-6, J = 8,2
 Hz); 11,26 (s1, 2H, 2NHCO)
 0 RMN³¹P (DMSO-*d*₆) : δ = -0,346 ppm.

O,O'-Bis (2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(2-cyanoéthyl) phos-
phate 15 (*Composé 5*)

Ce composé a été préparé selon le même mode opératoire que celui utilisé lors de la synthèse de 13.

La réaction de 234 mg (0,481 mmol.) de 10 avec 165 µl de 3-hydroxypropionitrile conduit à 140 mg (54%) de 15 après deux purifications sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-10%) dans CH₂Cl₂) et lyophilisation dans l'eau.

15 CLHP : TR = 464 s (100%) (15% CH₃CN/AcONH₄, 0.1M)

UV (H_2O) : λ_{max} 261 nm (ϵ 19300)

25 λ_{min} 230 nm (ϵ 4400)

SM (FAB positif, GT) : 540 ($M+H$)⁺;

$(M-H)^-$, 485 $(M-CH_2CH_2CN)^-$

RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,

30 (m, 4H, 2H-2',3"); 2,28 (m, 2H, 2H-2"); 2,92 (t, 2H,
 CH_2CN , J = 5,9 Hz); 4,10-4,30 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$,
 H-4',5',5"); 5,60 (d, 2H, H-5, J = 8,1 Hz). 6,00 (m, 2H,
 2H-1'); 7,63 (d, 2H, 2H-6, J = 8,0Hz); 11,30 (s1, 2H,
 2NHCO) ppm

RMN³¹P (DMSO-*d*₆) : δ = -0,875 ppm.

O,O'-bis(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(S-pivaloyl-2-thio-éthanol) phosphate 16 (Composé 6)

La réaction de 311 mg (0,529 mmol.) de 10 avec 430 mg (2,65

mmol.) de S-pivaloyl 2-thioéthanol en présence de 391 mg (1,32 mmol.) 1-(2-mésitylène sulfonyl) 3-nitro 1,2,4-triazole dans la pyridine (10,6 ml) a été réalisée en 5h. Le mélange réactionnel a été dilué avec une solution aqueuse 1M de 5 bicarbonate de triéthylammonium avant d'être extrait avec du CH₂Cl₂. La phase organique a été lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite puis purifiée sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-4%) dans le CH₂Cl₂) pour conduire à 254 mg (76%) de 16 après 10 lyophilisation dans le mélange eau/dioxane.

16 CLHP : TR = 532 s (98,8%) (30% CH₃CN/AcNH₄ 0,1M)

UV (H₂O) : λ max 261 nm (ε 17500)

λ min 230 nm (ε 8000)

15 SM (FAB positif, GT, NBA) : 631 (M+H)⁺

RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,16 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,71-1,89 (m, 2H, 2H-3'); 1,89-2,09 (m, 4H, 2H-2',3"); 2,29 (m, 2H, 2H-2"); 3,10 (t, 2H, SCH₂, J = 6,5 Hz); 4,03 (m, 2H, CH₂CH₂OP); 4,06-4,27 (m, 6H, 2H-4',5',5"); 5,586 (d, 1H, 1H-5, J = 8,1 Hz); 5,741 (d, 1H, 1H-5, J = 8,0 Hz); 6,00

20 (m, 2H, 2H-1'); 7,638 (d, 1H, 1H-6, J = 7,8 Hz); 7,641 (d, 1H, 1H-6, J = 8,0 Hz); 11,31 (s1, 2H, 2NHCO) ppm

RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -0,866 ppm.

25

0,0'-bis(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(2-(4-nitrobenzamido) éthyl) phosphate 17 (*Composé 8*)

Ce composé a été obtenu en suivant un mode opératoire analogue à celui décrit pour la synthèse de 13.

30 La réaction de 300 mg (0,511 mmol.) de 10 avec 537 mg (2,56 mmol.) de N-(2-hydroxyéthyl) 4-nitrobenzamide conduit à 205 mg (59%) du composé 17 après deux purifications sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-6%) dans CH₂Cl₂ et lyophilisation dans un mélange eau /dioxane.

35

17 CLHP : TR = 324 s (98,3%) (25% CH₃CN/AcNH₄ 0,1M)

UV (H₂O) : λ max 261 nm (ε 25200)

λ min 230 nm (ε 7500)

SM (FAB positif, NBA) : 679 (M+H)⁺

12

RMN^1H (DMSO- d_6) : $\delta = 1,68-1,87$ (m, 2H, 2H-3'); 1,87-2,05
 (m, 4H, 2H-2',3"); 2,25 (m, 2H, 2H-2"); 3,55 (m, 2H,
 NHCH_2); 4,05-4,24 (m, 8H, 2H-4',5',5", $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}$); 5,57 (d,
 2H, 2H-5, J = 8,0 Hz); 5,96 (m, 2H, 2H-1'); 7,60 (d, 1H,
 1H-6, J = 8,5 Hz); 7,62 (d, 1H, 1H-6, J = 8,3 Hz); 8,06
 (d, 2H, 2H arom., J = 8,9 Hz); 8,31 (d, 2H, 2H arom., J =
 8,7 Hz); 8,99 (t, 1H, NHCH_2 , J = 5,5 Hz); 11,30 (sl, 2H,
 NHCO) ppm

RMN^{31}P (DMSO- d_6) : $\delta = -0,398$ ppm.

10

O,O'-bis (2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(benzyloxycarbonyl L-sérinal éthylester) phosphate 18 (Composé 9)

La méthode de synthèse de ce composé est identique à celle
 15 décrite pour le triester 13

Ainsi, 300 mg (0,511 mmol.) du diester 10 et 824 mg (3,08
 mmol.) d'éthylester de la N-benzyloxycarbonyl L-sérine con-
 duisent à 130 mg (35%) de 18 après plusieurs purifications
 sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-8%) dans
 20 CH_2Cl_2) ainsi que sur silice silanisée RP2 (éluant : EtOH
 (0-40%) dans l'eau) et lyophilisation dans un mélange
 eau/dioxane.

18 CLHP : TR = 564 s (100%) (30% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcNH}_4$ 0,1M)

UV (H_2O) : λ max 261 nm (ϵ 19700)

25 λ min 230 nm (ϵ 5800)

SM (FAB positif, GT) : 736 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

RMN^1H (DMSO- d_6) : $\delta = 1,16$ (t, 3H, CH_3CH_2 , J = 7,1 Hz);
 1,70-1,87 (m, 2H, 2H-3'); 1,87-2,09 (m, 4H, 2H-2',3");
 2,27 (m, 2H, 2H-2"); 4,03-4,30 (m, 10H, 2H-4',5',5",
 30 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, CHCH_2OP); 4,43 (m, 1H, NHCHCH_2); 5,06 (s, 2H,
 CH_2Ph); 5,58 (d, 2H, 2H-5, J = 8,1 Hz); 5,99 (m, 2H,
 2H-1'); 7,26-7,42 (m, 5H, Ph); 7,620 (d, 1H, 1H-6, J = 8,0
 Hz); 7,624 (d, 1H, 1H-6, J = 8,2); 7,93 (d, 1H, NHCHCH_2 , J
 = 8,2 Hz); 11,30 (sl, 2H, 2NHCO) ppm

35 RMN^{31}P (DMSO- d_6) : $\delta = -0,855$ ppm.

**O,O'-bis (2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(S-(O-(4-méthoxy-
 trityl) 2-oxyéthylsulfidyl) 2-thioéthyl) phosphate 19.**

Le diester 10 (175 mg, 0,298 mmol.) et 636 mg (1,49 mmol.) de mono-O-(4-méthoxytrityl) dithiodiéthanol dans 10 ml de pyridine sont traités avec 221 mg (0,746 mmol.) de 1-(2-mésitylénesulfonyl) 3-nitro 1,2,4 triazole. Après 2 h, le milieu réactionnel est dilué avec du CH₂Cl₂ et lavé avec une solution aqueuse de NaHCO₃, puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-4%) dans CH₂Cl₂) pour conduire à 168 mg (63%) de triester protégé 19.

19 UV (EtOH) : λ max 261 nm (ϵ 20600), 232 nm (ϵ 19700)
 λ min 244 nm (ϵ 16200), 227 nm
SM (FAB, positif, GT) : 895 (M+H)⁺, 273 (MTr)⁺
RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,75-1,88 (m, 2H, 2H-3'), 1,91-2,08
(m, 4H, 2H-2',3'') ; 2,23-2,48 (m, 2H, 2H-2'') ; 2,88 (t,
2H, CH₂CH₂OP, J = 6,3 Hz) ; 2,92 (t, 2H, CH₂CH₂OMTr, J =
6,4 Hz) ; 3,24 (t, 2H, CH₂CH₂OMTr, J = 6,0 Hz) ; 3,74 (s,
3H, CH₃O) ; 4,07-4,18 (m, 8H, 2H-4',5',5'', CH₂CH₂OP) ;
5,569 et 5,572 (d et d, 2H, 2H-5, J = 8,1 et 8,1 Hz) ;
5,99 (m, 2H, 2H-1') ; 6,88-7,45 (m, 14H, Tr) ; 7,62 (d,
2H, 2H-6, J = 8,1 Hz) ; 11,3 (s1, 2H, 2NHCO) ppm
RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -0,601 ppm.

25
O-(5'-O-(4-Méthoxytrityl) 2'-désoxythymidin-3'-yl)
O-(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(S-(O-(4-méthoxytrityl)
2-oxyéthylsulfidyl) 2-(thioéthyl) phosphate 20.
Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire utilisé
30 lors de la synthèse de 19.
Ainsi 355 mg (0,450 mmol.) du diester 11 conduisent à 310 mg
(58%) de triester 20.

20 SM (FAB positif, NBA) : 1197 (M+H)⁺, 273 (MTr)⁺
RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,44 et 1,46 (s et s, 3H, CH₃, dT) ;
1,65-1,74 (m, 1H, H-3' ddU) ; 1,75-2,05 (m, 2H, H-2',3''
ddU) ; 2,17-2,34 (m, 1H, H-2' ddU) ; 2,40-2,57 (m,
H-2',2'' dT) ; 2,81 (m, 2H, SCH₂CH₂OP) ; 2,89 (m, 2H,
SCH₂CH₂OMTr) ; 3,15-3,42 (m, 4H, H-5',5'' dT,

SCH₂CH₂OMTr) ; 4,02-4,22 (m, 6H, H-4',5',5'' ddU, H-4' dT, SCH₂CH₂OP) ; 5,03 (m, 1H, H-3' dT), 5,53 et 5,54 (d et d, 1H, H-5 ddU, J = 8,1 et 8,1 Hz) ; 5,93 (m, 1H, H-1' ddU) ; 6,21 (t, 1H, H-1' dT, J = 7,0 Hz) ; 6,82-7,43 (m, 14H, Tr) ; 7,47 (s, 1H, H-6 dT) ; 7,58 et 7,59 (d et d, 1H, H-6 ddU, J = 8,1 et 8,1 Hz) ; 11,3 (sl, 2H, 2NHCO dT ddU) ppm
 RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -1,689 et -1,748 ppm.

10

O-(5'-O-(4-Méthoxytrityl) 2'-désoxythymidin-3'-yl)
 O-(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(S-pivaloyl 2-thioéthyl) phosphate 21.
 La réaction de 266 mg (0,377 mmol.) du diester 11 avec 274 mg (1,69 mmol.) de S-pivaloyl 2-thioéthanol selon le mode opéra-
 15 toire décrit lors de la synthèse de 19 conduit à 124 mg (55%) du triester 21.

21 RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,13 et 1,14 (s et s, 9H, (CH₃)₃C) ;
 20 1,46 et 1,44 (s et s, 3H, CH₃ dT) ; 1,65-1,85 (m, 1H, H-3' ddU) ; 1,85-2,08 (m, 2H, H-2',3'' ddU) ; 2,18-2,40 (m, 1H, H-2'' ddU) ; 2,42-2,60 (m, H-2',2'' dT) ; 3,05 (m, 2H, SCH₂CH₂) ; 3,17-3,45 (m, 2H, H-5',5'' dT), 3,73 (s, 3H, CH₃O Tr) ; 3,92-4,25 (m, 6H, H-4' dT, H-4',5',5'' ddU,
 25 SCH₂CH₂OP) ; 5,04 (m, 1H, H-3' dT) ; 5,54 et 5,55 (d et d, 1H, H-5 ddU, J = 8,1 Hz et 8,1 Hz) ; 5,94 (m, 1H, H-1' ddU) ; 6,21 (t, 1H, H-1' dT, J = 7,0 Hz) ; 6,85-7,45 (m, 14H, Tr) ; 7,49 (s, 1H, H-6 dT) ; 7,598 et 7,602 (d et d, 1H, H-6 ddU, J = 8,1 et 8,1 Hz) ; 11,4 (sl, 2H, 2NHCO)
 30 ppm
 RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -1,749 et -1,854 ppm.

O-(3'-O-(4-Méthoxytrityl) 2'-désoxythymidin-5'-yl)
 35 O-(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(S-(O-(4 méthoxytrityl) 2-oxyéthylsulfidyl) 2-(thioéthyl) phosphate 22
 Le même mode opératoire que celui décrit lors de la synthèse de 19 a été employé. Ainsi, 400 mg (0,449 mmol.) de diester 12 conduisent à 348 mg (65%) du triester 22.

22 UV (EtOH) : λ_{max} 263 nm (ϵ 22000)
 λ_{min} 250 nm (ϵ 19700)
 λ_{max} 232 nm (ϵ 34400)
 λ_{min} 227 nm (ϵ 33500)

5 SM (FAB positif, NBA) : 1197 ($M+H$)⁺, 273 (MTr)⁺
 RMN¹H (DMSO- d_6) : δ = 1,55-2,07 (m, 5H, H-2',2'', dT,
 H-2',3',3'' ddU) ; 1,69 (s, 3H, CH₃ dT) ; 2,78 (t, 2H,
 MTrOCH₂CH₂, J = 6,3 Hz) ; 2,88 (t, 2H, POCH₂CH₂, J = 5,8
 Hz) ; 3,21 (t, 2H, MTrOCH₂CH₂, J = 5,7 Hz) ; 3,67-4,17 (m,
 10 8H, H-4',5',5'' dT, H-4',5',5'' ddU, POCH₂CH₂) ; 3,72 (s,
 6H, 2CH₃O Tr) ; 4,20 (m, 1H, H-3' dT) ; 5,53 (d, 1H, H-5
 ddu, J = 8,1 Hz) ; 5,95 (dd, 1H, H-1' ddu, J = 3,8 et 6,7
 Hz) ; 6,19 (dd, 1H, H-1' dT, J = 6,4 et 8,7 Hz) ;
 15 6,85-6,43 (m, 28H, 2Tr) ; 6,44 (s, 1H, H-6 dT) ; 5,57 et
 5,59 (d et d, 1H, H-6 ddu, J = 8,1 et 8,1 Hz) ; 11,3 (s1,
 2H, 2NHCO) ppm
 RMN³¹P (DMSO- d_6) : δ = -0,662 et - 0,722 ppm.

20 O-(2'-désoxythymidin-3'-yl) O-(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) phosphate 23 (*Composé 10*)

Le composé protégé 11 (200 mg ; 0,254 mmol.) est traité par 30 ml/mmol. d'un mélange acide acétique, eau (8:2) pendant 3 h. Le solvant est évaporé. Après coévaporation avec de l'eau, le brut obtenu est dissous dans l'eau, lavé avec du CH₂Cl₂ et concentré sous pression réduite. La purification est réalisée par chromatographie semi-préparative sur couche mince de silice (éluant isopropanol, ammoniac, eau (8:1:1). Le produit est extrait de la silice avec du MeOH et la solution filtrée sur filtre Millipore. Une lyophilisation dans l'eau donne 47 mg (35%) de 23.

23 CLHP : TR 412s (98,1%) (8% CH₃CN/AcONH₄ 0,1 M)
UV (H₂O) : λ max 263 nm (ε 18700)
35 λ min 232 nm (ε 4200)

SM (FAB négatif GT) : 515 M⁻
 RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,72-2,04 (m, 3H, H-2', 3', 3'' ddu) ;
 1,76 (s, 3H, CH₃ dT) ; 2,04-2,18 (m, 1H, H-2', dT) ;
 2,18-2,33 (m, 2H, H-2'' ddu, H-2'' dT) ; 3,56 (m, 2H,

16

H-5',5'' dT) ; 3,78 (m, 2H, H-5',5'' ddU) ; 3,92 (d1, 1H, H-4' dT, J = 2,8 Hz) ; 4,11 (m, 1H, H-4' ddU) ; 4,58 (m, 1H, H-3' dT) ; 5,48 (s1, 1H, OH, dT) ; 5,55 (d, 1H, H-5 ddU, J = 8,1 Hz) ; 5,94 (dd, 1H, H-1' ddU, J = 7,0 et 3,8 Hz) ; 6,12 (dd, 1H, H-1' dT, J = 6,1 et 7,7 Hz) ; 7,66 (s, 1H, H-6 dT) ; 7,95 (d, 1H, H-6 ddU, J = 8,1 Hz) ; 9,4 (s1, 2NHCO, NH₄₊) ppm
 RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -1,346 ppm.

10

O,O'-bis(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(S-(2-hydroxyéthylsulfidyl) 2-thioéthyl) phosphate 24 (Composé 7)

La déprotection de 150 mg (0,168 mmol.) de 19 par l'acide acétique a été réalisée de manière analogue à celle décrite lors de la synthèse de 23. Une chromatographie sur colonne de silice (éluant : MeOH (0-10%) dans CH₂Cl₂) suivie d'une purification par CLHP semi-préparative (colonne Nucléosil C₁₈ ; éluant : 20% CH₃CN/H₂O) conduit à 45 mg (43%) de 24 après lyophilisation dans le mélange eau/dioxane.

20

24 CLHP : TR = 372s (99,1%) (20% CH₃CN/AcONH₄ 0,1 M)

UV (H₂O) : λ max 262 nm (ε 18500)

λ min 231 nm (ε 4400)

SM (FAB positif, GT ou NBA) : 623 (M+H)⁺

RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,70-2,12 (m, 6H, 2H-2';7,3',3'') ; 2,18-2,40 (m, 2H, 2H-2'') ; 2,79 (t, 2H, CH₂CH₂OH, J = 6,3 Hz), ; 2,98 (t, 2H, CH₂CH₂OP, J = 6,3 Hz) ; 3,60 (m, 2H, CH₂CH₂OH) ; 4,05-4,20 (m, 8H, 2H-4',5',5'', CH₂CH₂OP) ; 4,91 (t, 1H, OH, J = 5,4 Hz) ; 5,59 (d, 2H, 2H-5, J = 8,0 Hz) ; 6,01 (m, 2H, H-1') ; 7,65 (d, 2H, 2H-6, J = 8,1 Hz), 11,3 (s1, 2H, 2NHCO) ppm.
 RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -0,582 ppm

35 O-(2'-désoxythymidin-3'-yl) O-(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(S-(2-hydroxyéthylsulfidyl) 2-thioéthyl) phosphate 25 (Composé 13)

Le traitement de 290 mg (0,240 mmol.) de 20 par l'acide acétique selon le mode opératoire décrit précédemment lors de

la synthèse de 23 conduit, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-10%) dans CH₂Cl₂) et lyophilisation dans le mélange eau/dioxane, à 80 mg (51%) de 25.

5

25 CLHP : TR = 584s (52,4%) et 640s (46,1%) (18% CH₃CN/AcONH₄ 0,1 M)

UV (H₂O) : λ max 263 nm (ε 18300)
λ min 232 nm (ε 4300)

10 SM : (FAB positif, GT) : 653 (M+H)⁺, 577 (M-SCH₂CH₂O + M)⁺, (FAB positif NBA) 653 (M+H)⁺

RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,73-1,91 (m, 1H, H-3' ddU) ; 1,77 (s, 3H, CH₃ dT) ; 1,91-2,12 (m, 2H, H-2',3'' ddU) ; 2,22-2,47 (m, 3H, H-2' ddU, H-2',2'' dT) ; 2,801 et 2,807

15 (t et t, 2H, SCH₂CH₂OH, J = 6,38 et 6,37 Hz) ; 3,00 (t, 2H, SCH₂CH₂OP, J = 6,2 Hz) ; 3,55-3,70 (m, 4H, H-5',5'' dT, OCH₂CH₂OH) ; 4,07 (m, 1H, H-4' dT) ; 4,11-4,34 (m, 5H, H-4';5';5'' ddU, SCH₂CH₂OP) ; 4,88 (s1, 1H, OH) ; 4,96

20 (tl, 1H, H-3' dT, J = 5,8 Hz) ; 5,61 (d, 1H, H-5 ddU, J = 8,1 Hz) ; 6,01 (dd, 1H, H-1' ddU, J = 6,8 et 4,2 Hz) ; 6,19 (dd, 1H, H-1 dT, J = 6,3 et 8,0 Hz) ; 7,65 (d, 1H, H-6 ddU, J = 8,1 Hz) ; 7,68 (s, 1H, H-6 dT) ; 11,3 (s1, 2H, 2HNCO) ppm

RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -1,658 et -1,687 ppm.

25

O-(2'-désoxythymidin-3'-yl) O-(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-(S-pivaloyl 2-thioéthyl) phosphate 26 (Composé 12)

La déprotection de 21 (164 mg ; 0,176 mmol.) selon le mode opératoire décrit lors de la synthèse de 23 conduit à 50 mg (43%) de 26 après chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-6%) dans CH₂Cl₂) et lyophilisation dans le mélange eau/dioxane.

35 26 CLHP : TR = 520s (59,9%) et 612s (40,1%) (30% CH₃CN/AcONH₄ 0,1 M)

UV (H₂O) : λ max 262 nm (ε 18300)
λ min 233 nm (ε 7200)

SM (FAB positif, GT) : 661 (M+H)⁺, 577 (M-(CH₃)₃CCO+H)⁺,

127 (TH_2)⁺, 113 (UH_2)⁺

RMN¹H (DMSO-d₆) : 1,18 (s, 9H, (CH₃)₃C) ; 1,72-1,93 (m, 1H, H-3' ddU) ; 1,79 (s, 3H, CH₃ dT) ; 1,93-2,15 (m, 2H, H-2',3'' ddU) ; 2,22-2,48 (m, 3H, H-2'' ddU, H-2',2'' dT) ; 3,14 (t, 2H, CH₂S, J = 6,3 Hz) ; 3,62 (m, 2H, H-5',5'' dT) ; 4,03-4,18 (m, 3H, H-4' dT, SCH₂CH₂) ; 4,18-4,32 (m, 3H, H-4',5',5'' ddU) ; 4,97 (m, 1H, H-3' dT) ; 5,26 (sl, 1H, OH dT) ; 5,62 (d, 1H, H-5 ddU, J = 8,1 Hz) ; 6,02 (dd, 1H, H-1' ddU, J = 6,8 et 6,1 Hz) ; 6,20 (dd, 1H, H-1' dT, H = 6,3 et 8,0 Hz) ; 7,67 (d, 1H, H-6 ddU, J = 8,1 Hz) ; 7,70 (s, 1H, H-6 dT) ; 11,4 (sl, 2H, 2NHCO) ppm
 RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -1,817 et -1,764 ppm.

15

O-(2'-Désoxythymidin-5'-yl) O-(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl)
 O-(S-(2-hydroxyéthylsulfidyl) 2-thioéthyl) phosphate 27
(Composé 14)

La déprotection a été réalisée de façon analogue à celle utilisée lors de la synthèse de 23. Ainsi, 298 mg (0,249 mmol.) de 22 conduisent à 85 mg (53%) de 27 après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : MeOH (0-10%) dans CH₂Cl₂).

25 27 CLHP : TR = 560s (99,7%) (18% CH₃CN/AConH₄ 0,1 M)

UV (H₂O) : λ max 262 nm (ε 18300)

λ min 232 nm (ε 3700)

SM (FAB positif, GT) : 653 ((M+H)⁺, 577 (M-OCH₂CH₂S+H)⁺

RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,70-2,22 (m, 5H, H-2',3',3'' ddU,

30 H-2',2'' dT) ; 1,78 (s, 3H, CH₃ dT) ; 2,22-2,43 (m, 1H, H-2'' ddU) ; 2,79 (t, 2H, HOCH₂CH₂, J = 6,3 Hz) ; 2,98 (t, 2H, POCH₂CH₂, J = 6,2 Hz) ; 3,63 (m, 2H, HOCH₂CH₂) ; 3,92 (m, 1H, H-4' dT) ; 4,08-4,33 (m, 8H, H-3',5',5'' dT, H-4',5',5'' ddU, POCH₂CH₂) ; 4,90 (t, 1H, HOCH₂CH₂, J = 5,4 Hz) ; 5,46 (d, 1H, OH dT, J = 4,1 Hz) ; 5,59 (d, 1H, H-5 ddU, J = 7,9 Hz) ; 5,99 (m, 1H, H-1' ddU) ; 6,21 (t, 1H, H-1' dT, J = 6,9 Hz) ; 7,48 (s, 1H, H-6, dT) ; 7,64 (d, 1H, H-6 ddU, J = 8,1 Hz) ; 11,3 (sl, 2H, 2NHCO, ddU dT) ppm

RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -0,543.

19

RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -0,543.

5 0,0'-bis(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl) O-pivaloyloxyméthyl phosphate 28 (*Composé 3*)

Le dimère phosphodiester 10 est mis sous forme de sodium par échange sur une colonne DOWEX W50 Na⁺ et est ensuite lyophilisé. Une suspension de 200 mg (394 µmol.) du produit pulvérulent obtenu dans 10 ml d'acétonitrile est mise en réaction 10 avec 940 mg (3,88 mmol.) d'iodure de pivaloyloxyméthyle à reflux. Après 15', le reflux est arrêté et le milieu réactionnel est dilué avec une solution de bicarbonate de triéthylammonium. Le solvant est évaporé et le brut purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH 15 (0-5%) dans CH₂Cl₂) puis sur colonne de silice silanisée RP2 (éluant : EtOH (0-30%) dans l'eau) pour conduire 45 mg (19%) du composé 28 après filtration sur filtre Millipore et lyophilisation dans le mélange eau/dioxane.

20 28 CLHP : TR = 600s (98,5%) (25% CH₃CN/AcONH₄, 0,1 M)

UV (H₂O) : λ max 261 nm (ε 17900)

λ_{min} 231 nm (ϵ 3800)

SM (FAB positif, GT) 601 ($M+H$)⁺, 113 (BH_2)⁺

RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,00 (s, 9H, (CH₃)₃C) ; 1,62-1,82 (m,

25 2H, 2H-3') ; 1,82-2,02 (m, 4H, 2H-2',-3'') ; 2,11-2,30
 (m, 2H, 2H-2'') ; 4,01-4,20 (m, 6H, 2H-4',5',5'') ; 5,44
 (d, 2H, 2H-5, J = 7,8 Hz), 5,45 (d, 2H, OCH₂OP, J = 13,7
 Hz) ; 5,85 (dd, 2H, 2H-1', J = 4,2 et 6,8 Hz) ; 7,49 (d,
 2H, 2H-6, J = 8,1 Hz) ; 10,5 (s, 2H, 2NHCO) ppm.

30 RMN³¹P (DMSO-*d*₆) δ = -1.822 ppm.

**O-(2'-désoxythymidin-3'-yl) O-(2',3'-didésoxyuridin-5'-yl)
O-pivaloyloxyméthyl phosphate 29 (Composé 11)**

35 Le diester 11 est mis sous forme sodium par passage sur une colonne DOWEX W50 Na⁺ et est lyophilisé dans l'eau. Le produit pulvérulent obtenu (308 mg, 0,380 mmol.) est mis en suspension dans 10 ml d'acétonitrile et est traité avec 946 mg (0,888 mmol.) d'iodure de pivaloyloxyméthyle. Après 2 h, la

réaction est achevée (détritylation partielle du produit d'arrivée). Du MeOH (1 ml) est ajouté et après 15' (détritylation totale) le solvant est évaporé. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : MeOH (0-12%) dans CH₂Cl₂ puis sur colonne de silice silanisée RP2 (éluant : EtOH (0-40%) dans l'eau). Le composé 29 (87 mg, 36%) est isolé après filtration sur filtre Millipore et lyophilisation dans le mélange eau/dioxane.

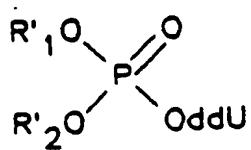
10 29 CLHP : TR = 428s (46,3%) et 484s (51,8%) (25% CH₃CN/AcONH₄ 0,1 M)

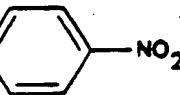
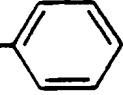
UV (H₂O) : λ max 262 nm (ε 18900)
λ min 232 nm (ε 5700)

15 SM (FAB positif, GT) : 631 (M+H)⁺, 127 (TH₂)⁺, 113 (UH₂)⁺
RMN¹H (DMSO-d₆) : δ = 1,67 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1,74-1,90 (m, 1H, H-3' ddU) ; 1,77 (s, 3H, CH₃ dT) ; 1,90-2,12 (m, 2H, H-2',3' ddU) ; 2,23-2,45 (m, 3H, H-2' ddU, H-2',2'' dT) ; 3,60 (t, 2H, H-5',5'' dT, J = 4,3 Hz) ; 4,07 (m, 1H, H-4' dT) ; 4,12-4,30 (m, 3H, H-4',5',5'' ddU) ; 4,97 (m, 1H, H-3' dT) ; 5,25 (m, 1H, OH dT) ; 5,60 (d, 1H, H-5 ddU, J = 7,9 Hz) ; 5,627 et 6,631 (d et d, 2H, OCH₂OP, J = 12,7 et 12,2 Hz) ; 6,00 (m, 1H, H-1' ddU) ; 6,19 (m, 1H, H-1' dT) ; 7,63 et 7,65 (d et d, 1H, H-6 ddU, J = 8,2 et 8,2 Hz) ; 7,68 (s, 1H, H-6 dT) ; 11,3 (sI, 2H, 2NHCO) ppm
20 RMN³¹P (DMSO-d₆) : δ = -2,894 et -2,938.

21

Tableau



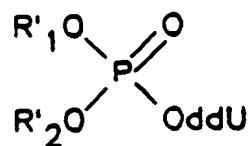
Composé	R' ₁	R' ₂
1	ddU	cation
2	ddU	-CH ₃
3	ddU	-CH ₂ O-CO-C(CH ₃) ₃
4	ddU	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
5	ddU	-CH ₂ CH ₂ CN
6	ddU	-CH ₂ CH ₂ S-CO-C(CH ₃) ₃
7	ddU	-CH ₂ CH ₂ S-SCH ₂ CH ₂ OH
8	ddU	-CH ₂ CH ₂ -NH-CO- 
9	ddU	-CH ₂ -CH(NH-COOCH ₂ - )-CO-
10	3'-dT	cation
11	3'-dT	-CH ₂ O-CO-C(CH ₃) ₃
12	3'-dT	-CH ₂ CH ₂ S-CO-C(CH ₃) ₃
13	3'-dT	-CH ₂ CH ₂ S-SCH ₂ CH ₂ OH
14	5'-dT	-CH ₂ CH ₂ S-SCH ₂ CH ₂ OH

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques montrant leur intérêt dans le traitement de maladies virales.

- 5 - Evaluation de l'activité anti-VIH 1 sur les cellules CEM
VIH = virus de l'immunodéficience humaine
CEM = cellule lymphoblastoïde T humaine.
La réPLICATION du VIH-1 (isolat LAI) dans les cellules CEM
est mesurée par un dosage de la réVERSE transcriptase (RTase)
10 dans le surnageant de culture après 5 jours d'infection.
Cette activité traduit la présence de virus libéré par les
cellules. Après l'adsorption du virus, les composés testés
sont ajoutés à différentes concentrations dans le milieu de
culture.
15 L'activité antivirale est exprimée par la concentration la
plus faible de composé qui diminue la production de RTase
d'au moins 50 % (ED50).

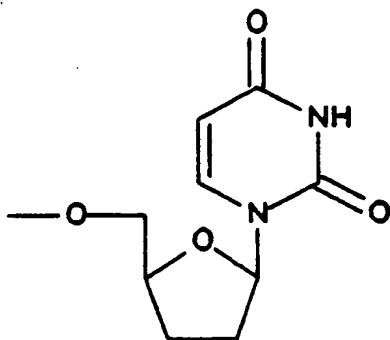
L'effet toxique sur les CEM non infectées est apprécié par
20 une réACTION colorimétrique basée sur la capacité des
cellules vivantes à réduire le bromure de 3-(4,5
diméthylthiazol-2-yl)-2,5 diphényltetrazolium en formazan
après 5 jours d'incubation en présence de différentes
concentrations des composés. Les résultats sont exprimés par
25 la concentration la plus faible de composé qui provoque une
inhibition d'au moins 50 % de la formation de formazan
(CD50).

Les composés de l'invention ont une ED50 allant de $10^{-6} M$ à
30 $10^{-4} M$ pour une CD50 de $10^{-5} M$ à $10^{-4} M$.

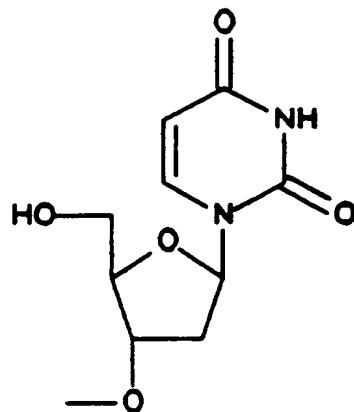


(I)

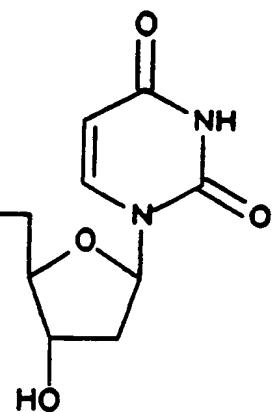
-O-ddU :



-O-3'-dT :

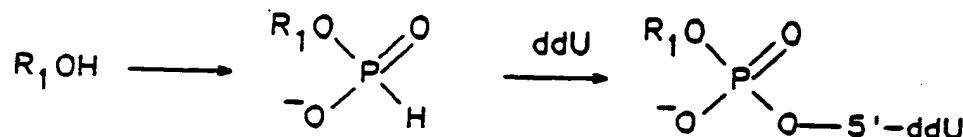


-O-5'-dT :

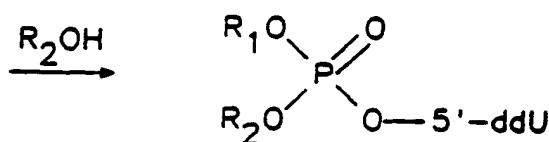


24

Annexe 2



<u>6</u>	$\text{R}^1 : 5'\text{-ddU}$	<u>5</u>	$\text{R}^1 : 5'\text{-ddU}$	<u>10</u>	$\text{R}_1 : 5'\text{-ddU}$
<u>8</u>	$3'\text{-dTMTr}$	<u>7</u>	$3'\text{dTMRTr}$	<u>11</u>	$3'\text{-dTMTr}$
<u>4</u>	$5'\text{-dTMTr}$	<u>9</u>	$5'\text{-dTMRTr}$	<u>12</u>	$5'\text{-dTMRTr}$

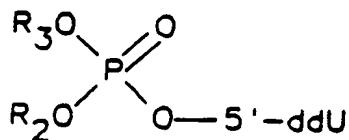


<u>13</u>	$\text{R}^1 : 5'\text{-ddU}$	$\text{R}^2 : \text{CH}_3$
<u>14</u>	$5'\text{-ddU}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
<u>15</u>	$5'\text{-ddU}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$
<u>16</u>	$5'\text{-ddU}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCOC(CH}_3)_3$
<u>17</u>	$5'\text{-ddU}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOPhNO}_2$
<u>18</u>	$5'\text{-ddU}$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOEt})\text{NHCOOCH}_2\text{Ph}$
<u>19</u>	$5'\text{ddU}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSCH}_2\text{CH}_2\text{OMTr}$
<u>20</u>	$3'\text{-dTMTr}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSCH}_2\text{CH}_2\text{OMTr}$
<u>21</u>	$3'\text{-dTMRTr}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCOC(CH}_3)_3$
<u>22</u>	$5'\text{-dTMRTr}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSCH}_2\text{CH}_2\text{OMTr}$

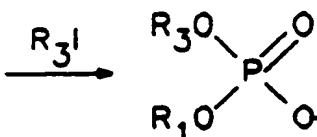
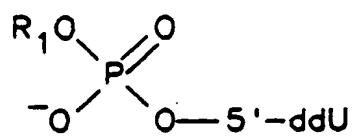
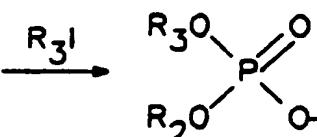
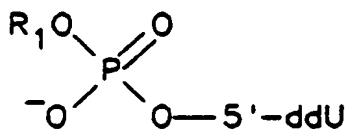


<u>11</u>	$\text{R}^1 : 3'\text{-dTMTr}$	<u>23</u>	$\text{R}^3 : 3'\text{-dT}$
-----------	--------------------------------	-----------	-----------------------------

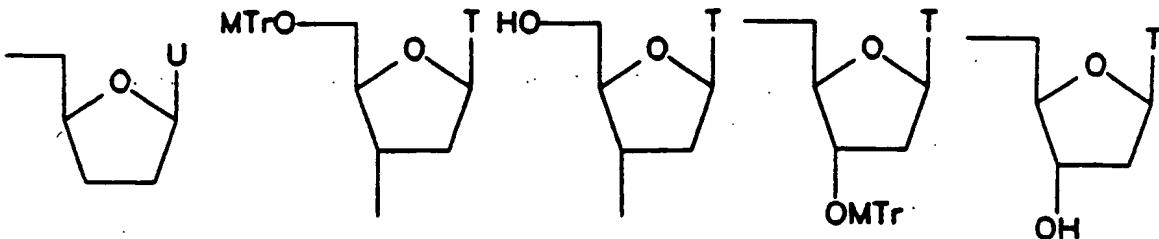
Annexe 2 (suite)



<u>19</u>	$\xrightarrow{H^+}$	<u>24</u> $R^3 : 5'-ddU$	$R^2 : CH_2CH_2SSCH_2CH_2OH$
<u>20</u>	\longrightarrow	<u>25</u>	$3'-dT$ $CH_2CH_2SSCH_2CH_2OH$
<u>21</u>	\longrightarrow	<u>26</u>	$3'-dT$ $CH_2CH_2SCOC(CH_2)_3$
<u>22</u>	\longrightarrow	<u>27</u>	$5'-dT$ $CH_2CH_2SSCH_2CH_2OH$

10 $R^1 : 5'-ddU$ 28 $R^1 : 5'-ddU$ $R^3 : CH_2OCOC(CH_3)_3$ 11 $R^1 : 3'-dTMTTr$ 29 $R^2 : 3'-dT$ $R^3 : CH_2OCOC(CH_3)_3$

5'-ddU : 3'-dTMTTr : 3'-dT : 5'-dTMTTr : 5'-dT :



Revendications

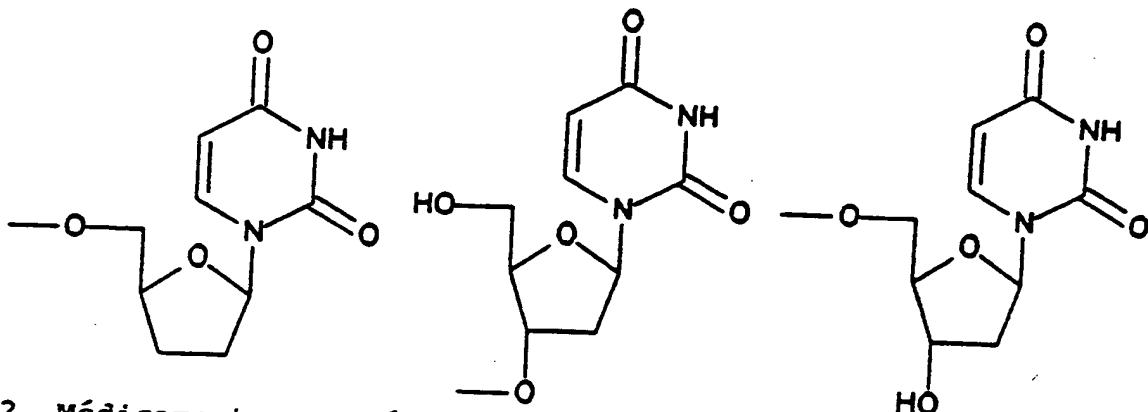
1. Dérivés de la ddu répondant à la formule

$$\begin{array}{c} \text{R}'_1\text{O} \\ | \\ \text{P}=\text{O} \\ | \\ \text{R}'_2\text{O} \end{array} \text{OddU} \quad (\text{I})$$

dans laquelle

R'_1 est la 5'-ddU, la 3'-dT ou la 5'-dT,
 R'_2 est un cation, le radical méthyle, le radical $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOEt})-\text{NH}-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$,

les formules des motifs $-\text{O}-\text{ddU}$ $-\text{O}-3'-\text{dT}$ et $-\text{O}-5'-\text{dT}$ étant les suivantes respectivement :



2. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 en association avec tout excipient approprié.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR. 92/01174

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 C07H21/00; A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 C07H ; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, A, 0 392 791 (RICHARD THOMAS WALKER) 17 October 1990 see abstract ---	1-3
Y	WO, A, 8 807 544 (UNITED STATES OF AMERICA REPRESENTED BY THE U.S. DEPT. OF COMMERCE) 6 October 1988 see claim 1 ---	1-3
Y	EP, A, 0 284 405 (BAKER CUMMINS PHARMACEUTICALS INC) 28 September 1988 see claims 1-8 ---	1-3
Y	WO, A, 9 006 319 (SCHERING CORPORATION) 14 June 1990 see claim 1 -----	1-3

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 March 1993 (09.03.93)Date of mailing of the international search report
19 March 1993 (19.03.93)Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office
Facsimile No.Authorized officer
Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9201174
SA 69101

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 09/03/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0392791	17-10-90	AU-A-	5407890	05-11-90
		CN-A-	1046531	31-10-90
		WO-A-	9012023	18-10-90
		GB-A, B	2230266	17-10-90
		JP-T-	3505880	19-12-91
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-8807544	06-10-88	AU-B-	619180	23-01-92
		AU-A-	1571788	02-11-88
		EP-A-	0288163	26-10-88
		JP-T-	1503302	09-11-89
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-0284405	28-09-88	AU-B-	604105	06-12-90
		AU-A-	1375888	29-09-88
		JP-A-	64003197	06-01-89
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9006319	14-06-90	AU-A-	4667189	26-06-90
		EP-A-	0375183	27-06-90
-----	-----	-----	-----	-----

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No.

PCT/FR 92/01174

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ¹⁰

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB 5 C07H21/00; A61K31/70

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée¹¹

Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07H ;	A61K
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie ¹²	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
Y	EP,A,0 392 791 (RICHARD THOMAS WALKER) 17 Octobre 1990 voir abrégé ---	1-3
Y	WO,A,8 807 544 (UNITED STATES OF AMERICA REPRESENTED BY THE U.S. DEPT. OF COMMERCE) 6 Octobre 1988 voir revendication 1 ---	1-3
Y	EP,A,0 284 405 (BAKER CUMMINS PHARMACEUTICALS INC) 28 Septembre 1988 voir revendications 1-8 ---	1-3
Y	WO,A,9 006 319 (SCHERING CORPORATION) 14 Juin 1990 voir revendication 1 -----	1-3

¹⁰ Catégories spéciales de documents cités:¹¹

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

09 MARS 1993

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19.03.93

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

SCOTT J.R.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9201174
SA 69101

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

09/03/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A-0392791	17-10-90	AU-A-	5407890	05-11-90
		CN-A-	1046531	31-10-90
		WO-A-	9012023	18-10-90
		GB-A, B	2230266	17-10-90
		JP-T-	3505880	19-12-91

WO-A-8807544	06-10-88	AU-B-	619180	23-01-92
		AU-A-	1571788	02-11-88
		EP-A-	0288163	26-10-88
		JP-T-	1503302	09-11-89

EP-A-0284405	28-09-88	AU-B-	604105	06-12-90
		AU-A-	1375888	29-09-88
		JP-A-	64003197	06-01-89

WO-A-9006319	14-06-90	AU-A-	4667189	26-06-90
		EP-A-	0375183	27-06-90
